Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Catania

Prof. Dott. UMBERTO PARODI, *Direttore*

IL PROBLEMA DEL CANCRO

Prolusione al corso di Anatomia Patologica presso la R. Università di Catania
Anno Accademico 1925.

Estratto da " **L'Osservatore Medico** „ :: *Anno IV; N. 2—Febbraio 1926*

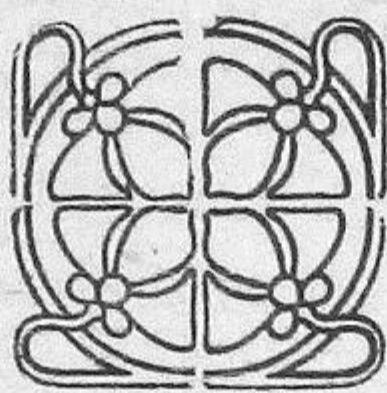
CATANIA
SCUOLA TIPOGRAFICA SALESIANA
1926

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Catania

Prof. Dott. UMBERTO PARODI, *Direttore*

IL PROBLEMA DEL CANCRO

Prolusione al corso di Anatomia Patologica presso la R. Università di Catania
Anno Accademico 1925.

Estratto da " **L'Osservatore Medico** ,, :: *Anno IV; N. 2—Febbraio 1926*

CATANIA
SCUOLA TIPOGRAFICA SALESIANA
1926

In questo momento, per me solenne, nel quale mi accingo a svolgere la modesta opera mia, il mio primo pensiero è pensiero di rispettosa gratitudine per la illustre Facoltà medica di questo glorioso Ateneo. *Rivolgo il mio saluto al Magnifico Rettore, alle Autorità Accademiche, agli illustri Maestri della Università di Catania ed a voi Carissimi Studenti.*

Mi sia concesso, come modesto cultore dell'anatomia patologica di elevare un devoto reverente saluto alla memoria di due Grandi della nostra disciplina, testè scomparsi: a Pio Foà e a Guido Banti; possano le nostre deboli energie concederci almeno di sentire il monito solenne che deriva dalla vita e dalle opere di questi sommi Maestri. Con profonda riconoscenza e con costante devozione, ricordo il nome illustre del mio Maestro, il Prof. Fabris, Maestro nella scienza che professiamo, ed esempio mirabile di alte virtù morali.

Intendo compiere intero e scrupolosamente il mio dovere di insegnante e di cultore della indagine scientifica; a me infatti pare non si possa scindere l'una funzione dall'altra perchè la indagine rappresenta il miglior fermento per un'indirizzo didattico che risponda al superiore concetto di insegnamento universitario.

Non sentii mai come in questo istante, la verità, tutta la verità che è racchiusa nelle parole di un gran poeta: « La mente ha tendenza all' economia, essa preferisce formare abitudini e muoversi entro solchi che le risparmino il tormento del riflettere a

ognuno dei suoi passi. Le idee una volta formate rendono pigra la mente. Essa esita ad avventurare in nuovi sforzi le sue acquisizioni, e si studia di godere la sicurezza completa cingendo le sue facoltà con le fortificazioni delle consuetudini. Ciò in realtà equivale a privarsi del più completo godimento dei proprii beni; questa è avarizia. Gli ideali viventi non devono perdere il loro contatto con la vita modificantesi ed evolventesi; la loro libertà non è nei confini della sicurezza, ma nella strada maestra dello inaspettato, piena dei rischi delle nuove esperienze ».

Ho scelto come tema di questa prolusione la trattazione di un problema che appassiona, un problema che appunto nella strada maestra dello inaspettato, piena dei rischi delle nuove esperienze, attende la tanto invocata soluzione. Oso premettere che è mio intendimento di essere per quanto è possibile sintetico e di corformarmi a uno stile rigidamente scientifico.

* * *

Il problema nodale del cancro è ancora oggi un problema nettamente cellulare, in quanto implica la ricerca della causa prima che determina quella mutazione essenziale per la quale la cellula epiteliale acquista le proprietà maligne della cellula carcinomatosa. Quando si voglia usare la terminologia di un autore (Albrecht) che ha elaborato il problema dei tumori nel senso più largo, si può affermare che il problema della malignità costituisce un problema cellulare e forse più esattamente un problema cellulare di ordine biochimico.

Informandoci alla autorità dei più illustri patologi sembra si possa affermare che fino ad oggi *non conosciamo* alterazioni morfologiche assolutamente **specifiche** della cellula cancerosa. Tuttavia la indagine morfologica ci dimostra che tale elemento si manifesta come *meno differenziato,* presenta un ingrossamento ed anche una ipercromasia del nucleo, singolari modificazioni a carico del protoplasma, non disgiunte spesso da una diminuzione o mu-

tazione funzionale morfologicamente dimostrabile. Borst, inoltre considera come carattere morfologico assai singolare della cellula cancerosa la grande variabilità indivualistica delle singole cellule e particolarmente del nucleo. Egli non avrebbe mai osservato una così diffusa e generalizzata variabilità cellulare nelle proliferazioni infiammatorie e rigenerative. La cellula carcinomatosa ci apparisce come un elemento dotato della proprietà di un accrescimento eccessivo autonomo. E sembra affermarsi il concetto che essa possegga fermenti atipici di particolare configurazione dotati della proprietà di scindere determinate combinazioni altrimenti, che i fermenti normali.

* *

Un fatto importante che in modo bene evidente è enunciato da Bashford, risulta oggi dalla ingente serie di ricerche sperimentali sui tumori, e cioè, che si deve scindere il problema dello sviluppo da quello dell'accrescimento del cancro.

* *

Se si può ritenere che il cancro umano sia essenzialmente una malattia dell'età avanzata, e ciò risulta in modo inconfutabile dalle statistiche più esatte, risultò d'altra parte dalla patologia sperimentale, che l'organismo giovane offre le migliori condizioni per lo attecchimento e per il successivo accrescimento dei tumori *trapiantati;* e gli studi più recenti sulla produzione sperimentale del blastoma hanno dimostrato che trattando con catrame dei topini *appena nati,* si può ottenere con tutta facilità la produzione del tumore. L'aspetto quindi del problema della senescenza apparisce alquanto *diverso* quando lo si consideri in relazione alla patologia umana, oppure lo si osservi in rapporto ai risultati della patologia sperimentale.

E ciò tanto meglio risulta quando si consideri il fatto che individui della stessa famiglia (quindi di età identiche nei diversi momenti della indagine sperimentale) sottoposti tutti allo stesso stimolo oncogeno (ad es. catrame), secondo identiche moda-

lità e per un uguale periodo di tempo, dimostrano in rapporto alla produzione del cancro sperimentale un comportamento individuale. Ora, poichè siamo certi in questo caso che tutti i componenti della famiglia hanno *subìto* lo stimolo oncogeno, risulta evidente che l'individuale comportamento si mantiene *in individui la cui età aumenta nello stesso tempo.* Il problema della senescenza inteso nel senso di un semplice invecchiamento non costituisce quindi tutto il problema della individualità costituzionale.

* *
*

Che lo sviluppo del cancro e il suo successivo accrescimento *per ogni individuo affetto rappresentino* una questione individuale risulta oggi non solo dagli studi ormai numerosi sulla produzione sperimentale dei tumori, ma anche dalla patologia dei trapianti; la quale dimostrò che la reinoculazione di un tumore sul suo proprio terreno di origine (cioè sull'animale che lo ha prodotto), dà una percentuale altissima di attecchimento di fronte alla inoculazione dello stesso tumore su altri animali.

* *
*

Può essere conveniente ancora oggi domandarci nei riguardi del problema generale del cancro umano se la cellula cancerosa derivi le sue proprietà dalla vita embrionale o invece le acquisti successivamente.

É un dato di fatto che se esistono organi per i quali l'epitelioma distruttivo maligno si impone sotto forma di tumori misti teratologici (ghiandole salivari, testicolo) oppure deriva da cellule embrionali latenti o aberrati (testicoli, rene) se d'altra parte per altri organi, ad es. l'ovaia, si possono dimostrare rapporti più o meno frequenti dello sviluppo del cancro con aberrazioni ed inclusioni embrionali, sembra, allo stato attuale delle nostre conoscenze, che non si abbiano dati obiettivi sufficienti per ammettere l'origine del cancro della pelle, delle mucose, da germi embrionali o da cellule congenitamente abnormi *morfologicamente dimostrabili*.

Poichè anche la localizzazione del cancro in determinate regioni dove si svolgono determinati processi della meccanica dello sviluppo (cute della faccia, regione pilorica, cardias) notata da Conheim non può ritenersi come assolutamente dimostrativa in favore della origine del cancro sulla base di alterazioni di sviluppo e secondo Lubarsch anche per i carcinòmi sotto epidermoidali e sotto mucosi (sebbene la spiccata anaplasia che essi dimostrano deponga in favore della loro origine da cellule embrionali aberrate) non sembra d'altra parte si possa escludere che la aberrazione del gruppo di elementi donde essi derivano si sia imposta anche nella vita post-embrionale.

* * *

Il problema della *ereditarietà* del cancro considerato anche in rapporto alle indagini più recenti apparisce oggi estremamente delicato. Sono note le difficoltà che si oppongono a porre la questione della eredità del cancro nell'uomo sulla base di una indagine rigorosamente scientifica e prescindendo da alcuni casi che direi *sensazionali* i quali hanno una fisionomia troppo anedottica per poter essere compresi in trattazione rigorosa ed obiettiva, sta il fatto che i dati che la statistica anche recente offre alla nostra considerazione possono essere interpretati in senso assai vario e soggettivo. Qualora alcuno domandasse se oggi io creda alla ereditarietà del cancro *nell'uomo,* io risponderei che non ho dati sufficienti per affermarla o negarla.

Le indagini sui tumori dei topi avrebbero d'altra parte rivelato dei fatti che nei riguardi del problema della ereditarietà potrebbero avere un significato interessante. Bashford, che nel 1909 appariva poco convinto della importanza del momento ereditario in rapporto allo sviluppo spontaneo del cancro nei topi e in generale al problema del cancro, riproduce in una sua più recente relazione una grafica dalla quale risulta che topi dei quali gli ascendenti (madre) erano morti *di cancro spontaneo delle mammelle,* ammalano spontaneamente di cancro della

mammella più frequentemente che topi senza tara ereditaria. E secondo ricerche di Murray sembra risultare come la ascendenza cancerosa remota agisca in modo più blando della ascendenza cancerosa recente risultando ad es. che i casi di cancro spontaneo nel gruppo di topi con ascendenza cancerosa recente sarebbero due volte più numerosi che nel gruppo di topi con ascendenza cancerosa remota. Se cenni in qualche senso favorevoli al concetto della ereditarietà dei tumori si trovano anche nei lavori di Tyzzer e nei lavori di Beitzke, tuttavia la maggiore affermazione recente in favore del concetto ereditario nei riguardi dei tumori dei topi la dobbiamo a Miss Slye. Essa ha lavorato su di una ingente quantità di animali ed ha studiato il problema su generazioni di topi con ascendenti ben noti eliminando ogni possibilità di un eventuale contagio. Da queste numerose esperienze risulterebbe evidente la trasmissione della predisposizione al cancro specialmente quando si consideri le serie sperimentali tenute come controllo nelle identiche condizioni di vita.

Un fatto che se confermato assumerebbe un notevole significato sarebbe quello che tumori di organi determinati e di un determinato tipo si presenterebbero in modo persistente nelle famiglie, la ascendenza delle quali ha presentato nello stesso organo lo stesso tipo di tumore. Nè devono dimenticarsi le risultanze della indagine di Loeb che in una serie di ricerche continuate per anni, ha potuto determinare la tendenza ereditaria alla produzione spontanea del carcinoma della ghiandola mammaria in diverse razze individuali di topi ed afferma che in tutte le razze *l'azione del coefficiente ereditario ha bisogno per esplicarsi* della attività della secrezione interna delle ovaie. La formula che secondo l'Autore potrebbe esprimere la correlazione dei due fattori, eredità interna e fattori esteriori rappresentati dallo stimolo di crescita *(determinato per il cancro mammario dalla secrezione interna dell'ovaia)* potrebbe dunque essere la seguente:

Eredità interna più stimolo di crescita = cancro.

Ma poichè lo stimolo di crescita (ovaia) non può aumentare al di là di un certo limite di intensità, *nel caso del carcinoma mammario,* l'eredità interna è un elemento indispensabile allo sviluppo di *questa specie* particolare di cancro. È possibile *però* supporre che per i cancri di altra natura per i quali la intensità dello *stimolo di crescita possa essere aumentata a volontà, l'importanza del fattore eredità interna* divenga minimo e forse trascurabile senza che per questo sia impedito lo sviluppo del cancro. Certo è d'altra parte, che in base ai dati sperimentali finora personalmente acquisiti, non risulta che i discendenti da genitori, produttori e portatori di carcinoma da catrame dimostrino sviluppo spontaneo di tumore o singolare predisposizione alla produzione del tumore sotto l'azione dello stesso stimolo oncogeno.

Non è inverosimile quindi che ogni tipo di cancro possedendo una sua propria individualità, il fattore ereditario abbia diversa importanza a seconda dei tipi di cancro che si considerano.

*
* *

Giova brevemente delineare in questo momento quale aspetto presenti in base alle risultanze acquisite dalla produzione sperimentale del cancro la tradizionale questione della esistenza di germi embrionali latenti come substrato di sviluppo del blastoma. L'azione localizzata degli stimoli oncogeni sopra una determinata superficie, offre alla nostra considerazione fatti degni di particolare nota poichè quando essi agiscono in superficie, ad es. sopra una determinata zona di tegumento non si ottiene la trasformazione massiva contemporanea di tutta la zona, ma si ottiene nell'ambito di questa la produzione di neoformazioni da punti ben circoscritti.

Non vi é chi non veda la importanza di questo fatto in relazione al problema generale del cancro poichè si comprende come la produzione circoscritta e localizzata di un blastoma possa essere dovuta ad uno stimolo oncogeno che in realtà eserciti la sua azione *su di una superficie più ampia di quan-*

to apparisca dalla tangibile manifestazione del tumore. E ciò sotto un punto di vista generale ha valore per la ricerca eventuale della causa oncogena su di una determinata superficie di tegumento o di mucosa.

Il fatto enunciato dimostra ancora che quell'optimum di modificazione epiteliale necessario allo sviluppo del blastoma *non si raggiunge contemporaneamente ed uniformemente su tutta la zona che riceve lo stimolo,* ciò che equivale a dire *che la sensibilità dell'epitelio tegumentale agli stimoli oncogeni non è uniforme;* può quindi assai fondatamente supporsi che il blastoma di per sè rappresenti *l'effetto localizzato* di un optimum di azione stimolante oncogena, *ma non è escluso che nell'ambito di una determinata superficie,* durante il tempo e il decorso di questa azione stimolante si possano istituire dei *tentativi* blastomatosi che non risultino palesi (almeno morfologicamente).

Quando poi si tenga presente il ciclo di accrescimento che le singole neoformazioni multiple verucose papillari che si possono produrre sperimentalmente in un primo tempo nell'ambito di una determinata zona di cute trattata ad es. col catrame, si riconosce che ciascuna di esse può dimostrare *un proprio individuale comportamento sia in rapporto allo aspetto morfologico sia in relazione alle sue fasi di progressione o di regressione, sia al tempo necessario alla sua trasformazione maligna, sia ai caratteri di questa neoformazione maligna* che successivamente si istituisce. Onde si desume facilmente che con un determinato stimolo *della stessa natura e della stessa intensità si possono ottenere generazioni cellulari blastomatose dotate di individuali e diversi cicli di sviluppo d'accrescimento* nell'ambito di una stessa zona di tegumento in un determinato animale.

Dal complesso di questi risultati sperimentali il problema dei germi o nidi cellulari, predestinati alla formazione del blastoma sembra assumere un aspetto diverso da quello comunemente considerato, poichè non sembra necessario di fronte al proble-

ma generale, che essi siano morfologicamente dimostrabili; la concezione dei germi o nidi cellulari predestinati alla formazione del blastoma sembra invece quando sia posta su basi biochimiche assumere un significato più largo poiché non si esclude che quell' optimum di azione stimolante oncogena necessaria alla trasformazione dello elemento epiteliale in elemento blastomatoso si raggiunga *più facilmente in alcuni gruppi cellulari che in altri e ciò avvenga in relazione con particolari condizioni biochimiche contingenti o permanenti di questi elementi.* Inoltre il fatto sperimentalmente dimostrato che con un determinato stimolo della stessa natura e della stessa intensità si ottengono generazioni cellulari blastomatose dotate di cicli diversi di sviluppo di accrescimento in una stessa zona tegumento di uno stesso animale, tocca sotto determinati punti di vista il problema dei rapporti *tra la cosidetta benignità e malignità dei tumori,* non risultando inverosimile, almeno per qualche gruppo di neoplasmi, come la natura benigna o maligna di un tumore non dipenda dalle differenze *qualitative* dello stimolo che lo produce, bensì piuttosto *dal tipo di generazione cellulare che questo stimolo ha prodotto,* considerato in se stesso e nei suoi eventuali rapporti col complessivo organismo animale che lo porta. E ciò collima con quanto risulta dalla patologia dei trapianti poichè secondo Bashford, da uno stesso ceppo neoplastico primitivo che abbia tendenza al riassorbimento spontaneo, possono talora esser coltivati in serie parallele due ceppi dei quali l'uno conserva la caratteristica proprietà del ceppo primitivo, l'altro invece acquista nei successivi innesti un tipo di accrescimento progressivo con produzione di metastasi.

*
* *

Può essere utile in questo momento della nostra esposizione considerare brevemente in quali termini si prospetti in base alle risultanze attuali dell'esperimento il problema della importanza delle alterazioni precarcinomatose in relazione alla patoge-

nesi del cancro. È noto come nella patologia umana e per opera anche di illustri patologi si sia ascritta notevole importanza, ad es. alle cicatrici come terreno adatto allo sviluppo di un blastoma. Si sa anche come il cancro possa imporsi lungo tempo dopo che la cicatrice si è istituita e si ha ragione di ammettere che in questi casi il cancro si stabilisca sulla base di un epitelio che risulta essere il prodotto di una rigenerazione patologica. Senza negare questo fatto che oramai sembra acquisito alla patologia umana devesi però ricordare che per quanto riguarda il risultato dello esperimento, apparisce piuttosto il fatto contrario che cioè una area cicatriziale prodotta con mezzi diversi non rappresenta un terreno di particolare predilezione per lo sviluppo del carcinoma da catrame.

Il momento attuale degli studi sul cancro può ritenersi caratterizzato dal fatto che con determinati stimoli di varia natura (raggi X, Spiroptera, catrame) si è riusciti a riprodurlo sperimentalmente. Il fatto che la proprietà oncogena sia sperimentalmente dimostrata a carico di svariati agenti fisici chimici parassitari, suscita immediatamente altri problemi, poichè ci si domanda se tale proprietà sia in ultima analisi riferibile ad una unica causa eventualmente fisico-chimica o se invece esistano accanto a cause puramente fisiche delle sostanze chimiche nettamente individualizzabili e ponderabili le quali siano capaci di produrre il blastoma. I tentativi per isolare dal complesso catrame queste eventuali sostanze hanno dimostrato che esse si trovano nella parte bituminosa liberata dai prodotti distillabili a 300° e forse più, *ma nessuno dei componenti finora ben noti ed individualizzabili del catrame di carbon fossile si è di per sè dimostrato capace di produrre il blastoma;* onde si induce che la chimica del catrame debba essere attualmente riveduta e ripresa con indirizzo nettamente biochimico, poichè non sembra improbabile che le proprietà oncogene del catrame siano riferibili alla azione di sostanze di natura diversa da quella che il chimico

puro è per ora indotto a ricercare nel catrame stesso; e ciò non per un semplice esercizio di indagine analitica, ma col preciso intendimento di riconoscere quali proprietà biochimiche abbiano queste eventuali sostanze anche al di fuori della loro proprietà oncogena e se esse eventualmente siano o meno paragonabili con sostanze del ricambio organico animale; in tal modo *ricercando* il problema della produzione del carcinoma da catrame assumerebbe intimi rapporti col problema generale del cancro.

* * *

Il modo preciso secondo il quale gli stimoli oncogeni agiscono si sottrae per ora ad una sicura e positiva determinazione almeno nei riguardi della intima essenza del fenomeno. È però possibile anche sotto questo punto di vista notare qualche fatto degno di singolare interesse. *Si tratta evidentemente di una lenta e progressiva modificazione* che essi inducono negli elementi cellulari; per ottenerla in altre parole è necessario un tempo abbastanza lungo, sebbene variabile da individuo a individuo. Si ha la sensazione abbastanza precisa che il manifestarsi del carcinoma nei singoli animali sia in *funzione di una determinata intensità di stimolazione oncogena considerata però sempre in rapporto alle individuali condizioni dell'animale che la subisce.* Circa le modalità di azione di tale stimolo è necessario tener presente un altro ordine di fatti e cioè che ottenuto sperimentalmente per tale azione la produzione di neoformazioni che non presentano ancora alcun carattere esteriore di neoformazioni progressive e profonde, *queste* possono assumere caratteri decisi di proliferazione maligna, *anche lungo tempo dopo* la cessazione dello stimolo oncogeno ed indipendentemente quindi *dalla continuata influenza di questo.*

Questo stato di latenza del carcinoma sta a dimostrare che tali stimoli possono conferire a determinati elementi cellulari proprietà blastomatose potenzialmente progressive e maligne *anche prima che esse risultino dai caratteri morfologici esteriori,*

E poichè con ciò sperimentalmente si dimostra che un cancro si può sviluppare quando lo stimolo oncogeno è cessato da molto tempo, sembra sotto un punto di vista generale si possa indurre *che lo studio* attuale di un blastoma già sviluppato può non dimostrare dati *che illuminino sulla sua etiologia* perchè può essere ormai scomparsa la causa stimolante oncogena che l'ha prodotto. Con ogni verosimiglianza la efficacia di uno stimolo oncogeno è piuttosto in funzione di un determinato optimum di intensità considerato sempre in relazione alla sensibilità biochimica individuale degli elementi cellulari sui quali egli agisce; raggiunto questo optimum non risulterebbe più necessaria la permanenza dello stimolo per mantenere in un determinato elemento cellulare quella modificazione che gli conferisce appunto caratteri di elemento blastomatoso.

Nella interpretazione dei risultati sperimentali ottenuti per mezzo dei diversi stimoli oncogeni, si sono manifestate due opposte tendenze, *una, secondo la quale* il blastoma sperimentalmente determinato sarebbe il risultato della azione diretta localizzata di un determinato stimolo oncogeno, *l'altra secondo la quale* il blastoma sperimentalmente ottenuto sarebbe invece il prodotto localizzato ed *indiretto* di una azione più generalizzata che tali stimoli eserciterebbero sul complessivo organismo animale sul quale si esperimenta. A me sembra più convincente la prima maniera di interpretazione; l'azione diretta e localizzata risulta essenzialmente dal fatto che il tumore primitivo si produce specialmente là dove lo stimolo direttamente agisce. Non si comprende infatti come non accada di osservare che insorga un tumore primitivo nell'ambito di un determinato organismo, in sede lontana da quella nella quale lo stimolo ha direttamente e localmente esercitata la sua azione.

*
* *

Venne invocata in favore del secondo modo di interpretazione sopra ricordato l'azione tossica generale che taluno degli stimoli oncogeni esercite-

rebbe sull'animale posto in esperienza. Quando anche si voglia prescindere dal fatto che si può sicuramente ottenere la produzione del tumore senza che l'animale dimostri per l'azione continuata dello stimolo alcun risentimento nel suo stato generale, conservando anzi integro il suo stato di nutrizione e la sua potenza genetica, e senza che risulti a carico degli animali in esperienza alcuna singolare mortalità, e quando anche si voglia ammettere che taluno di questi stimoli oncogeni determini nell'organismo delle alterazioni generali di natura tossica, sta però il fatto che esse in ogni caso darebbero alterazioni di natura tossica degenerativa e la loro eventuale presenza non dimostrerebbe ancora la loro eventuale responsabilità nella produzione localizzata del blastoma in quel determinato distretto nel quale venne direttamente applicato lo stimolo. L'azione quindi localizzata e diretta è quella che a me sembra sostenibile in rapporto alla produzione del blastoma da parte dei singoli oncogeni. Ammessa come più convincente questa modalità di azione degli stimoli oncogeni, ciò non significa affatto escludere che ogni organismo animale reagisca a tale azione in modo diverso a seconda della sua individuale costituzione; quel tratto più o meno esteso di cute e di mucosa che riceve l'azione dello stimolo oncogeno rappresenta per ogni animale un substratum individuale. A me sembra che per quanto risulta dalla indagine sperimentale sulla produzione dei tumori *il problema del cancro risulti posto entro due termini ben precisi,* uno che riflette l'azione localizzata di determinati stimoli oncogeni l'altra che rifletta una modalità di reazione individuale riferentesi a condizioni generali costituzionali dell'organismo che riceve lo stimolo.

*
* *

Si è voluto ammettere che questi stimoli oncogeni agendo lungamente sull'organismo siano di per sè responsabili della mutazione della costituzione, nel senso che essi siano capaci di anticipare o di aggravare la senescenza dell'organismo che li rice-

ve, e quindi di indurre in questo quelle condizioni che la patologia umana ricollega in linea di massima con la origine e con la produzione del blastoma. Sembra però in tesi generale che ammettere ciò significherebbe riconoscere che noi possediamo dei mezzi i quali sperimentalmente sono capaci di anticipare e di aggravare la senescenza: se non che bisognerebbe intenderci sul significato che si vuol dare alla parola senescenza o per lo meno porre come si è notato precedentemente (ciò che è molto difficile) in termini ben precisi il concetto stesso di senescenza. Comunque, non sembra che si abbiano oggi dati di fatto sicuramente positivi i quali *dimostrino che gli stimoli oncogeni agiscano per via indiretta;* ritengo invece che l'azione loro diretta e localizzata si manifesti in modo diverso a seconda *del substrato individuale* sul quale essa si esercita; in tal modo si comprendono meglio i risultati sperimentali e sopratutto si comprende bene come determinate specie animali siano più o meno sensibili di altre alla azione degli stessi stimoli.

Toccando ora nei limiti del possibile un altro lato del complesso problema, il problema cioè della immunità dobbiamo notare come in linea di massima *ogni animale portatore di tumore spontaneo o eventualmente produttore di un tumore primitivo sotto l'azione di una stimolazione* oncogena rappresenti qualche cosa di diverso dagli animali portatori *di tumori trapiantati.* Diverso infatti, come si è detto, è il problema dello sviluppo di un tumore da quello dell'accrescimento. Si sa che in animali i quali da mesi sono stabilmente immunizzati di fronte al *trapianto* di tumori può svilupparsi un tumore spontaneo e questa affermazione può completarsi con la seguente **che, cioè, animali non recettivi al trapianto di tumori da catrame dimostrano produzione di tumori proprii in seguito al trattamento col catrame stesso;** si può affermare pertanto *che il trapianto di tumori con esito negativo* **non** sembra determinare una durevole difesa contro la formazione di tumori **primitivi** (da catrame). Questi

fatti tenderebbero comunque a dimostrare *che la immunità per i tumori da trapianto non sia equivalente alla immunità per la produzione di tumori primitivi.* Il problema quindi della immunità acquisita attiva apparisce ben diverso quando lo si consideri di fronte al trapianto dei tumori o quando invece lo si consideri di fronte alla produzione del tumore sotto l'azione di una qualsiasi stimolazione oncogena.

E se in ogni caso, sembra che soltanto la cellula viva sia capace di produrre una immunità nel campo neoplastico devesi notare che la questione della immunità nel caso di duplice trapianto quale venne primitivamente impostata da Ehrlich è ancora oggi molto controversa. È noto che questo Autore ha osservato che nel topo i tumori spontanei i quali crescono lentamente danno metastasi in una percentuale di casi relativamente più elevata che i tumori trapiantati dotati di accrescimento rapido. Egli tentò sperimentalmente di studiare il fatto: innestò quindi nei topi un tumore virulento e dopo un periodo di tempo variabile da 6 a 91 giorni reinoculò gli stessi animali o con lo stesso tumore o con altri stipiti blastomatosi ed osservò che nel maggior numero dei casi il secondo trapianto aveva esito negativo.

Da questo ordine di esperienze che costituiscono secondo Ehrlich le prove più evidenti in favore del principio atreptico applicato alla oncologia, l'Autore dedusse la conclusione che il tumore trapiantato per il primo nel suo rapido e rigoglioso accrescimento utilizza per sè quelle sostanze nutritizie che gli sono necessarie, onde risulta o ritardato o impedito lo sviluppo del secondo trapianto ed in questo modo potrebbe spiegarsi la prenotata rarità o assenza di metastasi nei casi di tumori trapiantati dotati di accrescimento rapido.

Queste conclusioni sperimentali di Ehrlich non vennero confermate da altri AA. i quali portarono un grave colpo alla concezione atreptica di Ehrlich. Successive indagini di Uhlenhuth, Steffenhagen e Handel avrebbero dimostrato che se ad un ratto

portatore di un tumore trapiantato viene radicalmente asportato questo tumore, un secondo trapianto ha risultato *negativo*, se invece la asportazione del primo tumore non è radicale, e si ha recidiva, il secondo trapianto ha risultato positivo.

Prescindendo da ogni interpretazione teoretica su questo fatto, risulta che Morpurgo e Donati oppongono che le conclusioni dei predetti AA. non hanno valore di legge generale e ammettono tutto al più che *il fatto della recidiva faciliti lo sviluppo del secondo tumore* e che l'insieme dei risultati degli innesti **dopo la estirpazione totale unica o ripetuta; e dopo la mutilazione di un tumore** a qualsivoglia grado di sviluppo, sono un indizio, che « l'aver portato un tumore rende l'organismo in particolar modo propizio alla crescita dei tumori della stessa qualità ».

Bashford studiò se ed in quali condizioni un animale portatore di tumore sia o meno sensibile ad un secondo trapianto. Sotto questo punto di vista i tumori trapiantabili si distinguerebbero in due gruppi principali: in un primo gruppo potrebbero comprendersi quei tumori di fronte ai quali un secondo trapianto ha sempre esito negativo; un secondo gruppo quelli di fronte ai quali un secondo trapianto ha di regola risultato positivo.

La differenza fra questi due grandi gruppi di tumori ha il suo principale fondamento *nella diversa facoltà che i diversi ceppi blastomatosi hanno di immunizzare attivamente* l'organismo che li ospita di fronte e contro il loro proprio accrescimento e quindi di fronte e contro un secondo loro trapianto nello stesso organismo.

E assai singolare il fatto che un buon numero di ceppi neoplastici abbia spiccata questa proprietà di determinare nell'organismo che li ospita degli impedimenti al loro progressivo accrescimento ed è assai importante rilevare che si sia riusciti a coltivare partendo da tali ceppi neoplastici, spiccatamente dotati delle proprietà di conferire un auto immunità all'organismo che li ospita dei ceppi paral-

leli figli, dei quali alcuni conservano tale carattere originale, mentre altri lo hanno perduto completamente e ammettono la possibilità di un secondo trapianto.

Questo fatto sperimentalmente dimostrato nell'ambito degli studi su trapianti di tumore *avvicina sicuramente* i ceppi blastomatosi che perdono la proprietà di immunizzare l'organismo che li ospita, ai tumori spontanei.

Se in questo campo risulta come si vede una grande divergenza di risultati e di opinioni non è poco interessante delineare in base a ciò che per ora si sa quanto accade di osservare nell'ambito **della produzione sperimentale di tumori primitivi** per mezzo di determinati stimoli oncogeni. Sembra pertanto si possa affermare che il topo **munito di un tumore trapiantato** da catrame non è immunizzato contro la produzione del proprio tumore da catrame; ciò però sia detto con riserva perchè occorre completare l'indagine con lo scopo di studiare comparativamente la *azione diversa di numerosi ceppi neoplastici* nei riguardi della loro eventuale diversa azione difensiva contro la produzione dei tumori da catrame.

Secondo le esperienze acquisite pare si possa ammettere inoltre che un animale il quale abbia prodotto il suo cancro da catrame è capace di produrre spontaneamente un cancro mammario.

È certo inoltre che in numerose serie sperimentali con la applicazione di una stessa stimolazione oncogena in due punti diversi del tegumento, talora pressochè simultanea, talora invece a vario periodo di tempo in un punto di fronte all'altro si ottengono risultati i quali dimostrano:

1°) Che talora lo sviluppo di un tumore primitivo non esclude nello stesso animale lo sviluppo di un altro tumore primitivo.

2°) Che talora un tumore primitivo sembra decisamente superare la intensità di sviluppo e di crescita dell'altro tumore primitivo tanto che in alcuni casi si ha la sensazione che un tumore pri-

mitivo di aspetto e struttura carcinomatosa inibisca o ritardi la trasformazione maligna dell'altro tumore sviluppatosi in un altro punto sotto l'azione della stessa stimolazione oncogena.

3°) Che in questo ordine di ricerche si ha una grande variabilità individuale di risultati.

Ciò in qualche modo sembra collimare con le sopra accennate conclusioni di Bashford in relazione ai tumori trapiantati.

In qualunque modo si imposti il problema della immunità antineoplastica, esso apparisce straordinariamente complesso; la grande variabilità di risultati, ottenuti in quest'ordine di ricerche da AA. diversi, e tutti degni di stima e di considerazione, dimostra con evidenza che il problema della immunità antineoplastica urta essenzialmente contro un fattore di grande importanza generale in questo ordine di studi: col fattore cioè individualistico del tumore che si produce e dell'animale che produce questo stesso tumore: è forse conveniente agli effetti del problema generale lavorare sul campo della immunità antineoplastica, secondo schemi diversi da quelli che regolano le ricerche nel campo della immunità antitossica ed antibatterica.

Il comportamento individuale dei diversi animali della stessa specie di fronte alla stessa qualità, ed intensità di stimolazione oncogena, pone il problema dei rapporti fra costituzione individuale e cancro e sopratutto pone il problema sperimentale se noi allo stato attuale, possediamo sicuramente dei mezzi i quali ci permettano di modificare la costituzione in modo da dominare la insorgenza di un tumore od il suo accrescimento.

Si è già precedentemente ricordato il problema della senescenza in rapporto alla costituzione individuale e si è osservato come lavorando per famiglie di topi il problema della senescenza considerato nel senso di un semplice invecchiamento, non costituisca tutto il problema della individualità costituzionale.

Nei riguardi del sesso, dalle esperienze finora

compiute risulta che se lo sviluppo spontaneo di un tumore (mammario) nei topi si impone con assoluta prevalenza nelle femmine, d'altra parte la patologia dei trapianti e quella relativa alla produzione sperimentale dei tumori da stimoli oncogeni dimostrano che il sesso non ha alcuna influenza ben netta e rilevabile.

La influenza del fattore gravidanza studiata con esito e conclusioni diverse da parte di un buon numero di autori nel campo della patologia del trapianto, non è stata ancora forse sufficientemente indagata nei riguardi della produzione sperimentale del cancro; ma da ricerche compiute sembra risultare in linea di massima che nell'ambito di singole famiglie il comportamento individuale in rapporto allo sviluppo ed all'accrescimento del carcinoma da catrame nella femmina del topo risulta indipendente dallo stato verginale e dal fattore gravidanza.

Non risultano ancora ricerche ben ordinate e complete relative all'influenza delle condizioni di nutrizione e dietetiche di fronte allo sviluppo dei tumori da stimolazione oncogena.

Contradditori sono i risultati delle esperienze intese a riconoscere i rapporti fra ghiandole endocrine e accrescimento dei tumori da innesto. Questo indirizzo ci apparisce interessante quando si pensi che alcuni AA. hanno interpretato la influenza dell'età sullo sviluppo del cancro in relazione allo squilibrio ormonico ed alle modificazioni delle secrezioni interne che si impongono nell'organismo man mano che esso procede nella età, particolarmente nell'ambito della sfera sessuale.

Se Swet, Corson White, Saxon notano che la castrazione accelera l'accrescimento dei tumori trapiantati, Goldzieher e Rosenthal d'altra parte non osservano alcuna influenza della castrazione sui tumori da innesto ed Ioannovicz osserverebbe invece una lieve azione inibitrice sul carcinoma e nessuna azione sul condroma e sul sarcoma.

Nei riguardi della produzione sperimentale dei tumori la stimolazione oncogena non risulterebbe

per ora che la ovariectomia o la orchiectomia esercitino alcuna singolare influenza sullo sviluppo e sull'accrescimento del carcinoma da catrame; mentre al contrario le indagini di Loeb dimostrerebbero invece l'alta importanza del fattore ovarico sullo sviluppo del carcinoma mammario spontaneo del topo.

Risultati quindi non univoci i quali lasciano intuire con ogni verosimiglianza che *ogni tipo di cancro abbia* una sua propria individualità e presupponga forse sia in rapporto allo sviluppo, sia in relazione al suo accrescimento, azioni stimolanti biochimiche di ordine diverso.

Analoghe considerazioni sono suggerite forse dalle ricerche compiute con lo scopo di indagare la influenza della splenectomia sull' accrescimento dei tumori da trapianto e sullo sviluppo dei tumori da stimolazione oncogena.

Senza riferire le diverse risultanze ottenute con la splenectomia nel campo dei tumori da trapianto, certo si è che essa non ha alcuna manifesta influenza sullo sviluppo e sul decorso del carcinoma da catrame e da spiroptera, e che certamente non risultano segni di singolare accelerazione nel decorso del carcinoma da catrame negli animali splenectomizzati.

Nessuna delle condizioni sperimentali sinora saggiate dimostra quindi una decisa tendenza ad influire in senso positivo od in senso negativo ed in tutti i componenti di una determinata serie sperimentale sulla produzione dei tumori da stimolazione oncogena: non le condizioni di verginità o meno dell'animale, non le ripetute gravidanze, non la castrazione, non la splenectomia. Sembra quindi si possa per ora concludere tenendo conto del complesso degli studi compiuti sia sui tumori da trapianto sia sulla produzione sperimentale dei tumori primitivi:

1°) Che ogni tipo di tumore ha con ogni verosimiglianza una sua propria individualità;

2°) che il problema sperimentale della costitu-

zione individuale in relazione alla produzione dei tumori non sembra possa essere compreso soltanto nella deficienza o nella mancanza di un unico determinato ormone, bensì che esso apparisca straordinariamente complesso e rientri nello ambito *di condizioni biochimiche di ordine più generale.*

Se vogliamo quindi riassumere in quali termini ci apparisca oggi il problema del cancro, possiamo dire che esso risulta essere ancora un problema nettamente cellulare con ogni verosimiglianza di ordine biochimico; che esso risulta posto entro due termini ben precisi, uno che riflette l'azione localizzata di determinati stimoli oncogeni, l'altro che riflette una modalità individuale di reazione riferentesi a condizioni costituzionali dell'organismo che riceve lo stimolo; in altri termini può affermarsi che esiste un rapporto fra il problema del cancro e il problema della costituzione individuale.

Se mi è concesso trarre dagli studi compiuti, non dico una conclusione, ma una impressione, oserei affermare che in nessun campo della patologia domini il problema della costituzione individuale come nel problema del cancro. Direi anzi che risolvere il problema del cancro equivarrà forse ad affermare qualche fatto fondamentale con significazione di legge biologica generale nel campo della patologia.

Comunque, qualunque sia il modo secondo il quale si voglia orientare la ricerca, sembra si debba sempre tenere ben presente il fatto, che la efficacia di uno stimolo oncogeno è in funzione di un determinato optimum di intensità e di modalità, raggiunto il quale, non risulta più necessaria la permanenza dello stimolo stesso, per mantenere in un determinato elemento cellulare le proprietà di elemento blastomatoso: e ciò differenzia, il cancro da tutti gli altri processi della patologia poichè ad esempio qualunque malattia infettiva esiste in quanto permane la azione dello agente causale che la produce.

* *
*

Se quindi, il bilancio delle nostre conoscenze sul cancro, si chiude ancora oggi con un forte passivo, devesi però ammettere che la metodica e ripetuta constatazione della nostra ignoranza, può costituire un valido eccitamento alla ricerca; e se il problema non apparisce peranco risoluto, una lieve penombra sembra diffondersi là dove un tempo era la più assoluta oscurità.

In ogni ambiente scientifico con mezzi diversi, con indirizzo diverso, con mezzi modesti o con mezzi vistosi l'opera ferve intensa. Anche in Italia la la Federazione Italiana per la lotta contro il Cancro, auspice Pio Foà, ha inserito il problema scientifico sul tronco del problema sociale. L'opinione pubblica si interessa attivamente e appassionatamente del grave problema.

Milano per l'impulso formativo di Luigi Mangiagalli fonda il primo Istituto Italiano per lo Studio e la cura del Cancro. Pio Foà morendo ci ha additato il programma del nostro lavoro.

Poche e semplici parole, a Voi, cari studenti, io dedico; esse sono sincere, dette col cuore alla mano.

Ho forgiato il mio spirito ai sensi della massima disciplina; di quella disciplina spirituale, che non dipende da coercizione esteriore, bensì dalla interiore volontà. Desidero che essa informi tutta la mia opera.

Confido nella vostra cordiale collaborazione; dedicherò a voi ed al Laboratorio tutta la mia attività.

Vorrei potere e sapere diffondere in voi la fiamma che mi anima.

Vorrei anche che non solo la fredda ragione, ma anche un sano soffio di sentimento animasse e regolasse la nostra opera.

Perchè, sia detto ancora col Poeta:

" Un cervello tutto logica è un coltello tutto lama. Esso fa sanguinare la mano che lo adopera ,,.